



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 42 36 064 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 01 N 63/02**  
A 01 N 65/00

②① Aktenzeichen: P 42 36 064.1  
②② Anmeldetag: 26. 10. 92  
④③ Offenlegungstag: 6. 5. 93

DE 4236064 A 1

③⑩ Innere Priorität: ③② ③③ ③①  
24.10.91 DE 41 35 154.1

⑦① Anmelder:  
Hayduk, Adalbert, 8261 Reischach, DE

⑦④ Vertreter:  
Vogeser, W., Dipl.-Ing., Pat.-Anw., 8000 München;  
Boecker, J., Dipl.-Ing. Dr.-Ing., Pat.- u. Rechtsanw.,  
6000 Frankfurt; Alber, N., Dipl.-Ing. Univ.  
Dipl.-Wirtsch.-Ing. Univ; Strych, W., Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦② Erfinder:  
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Selektiv-toxisches Mittel und seine Verwendung

⑤⑦ Beschrieben wird ein selektiv-toxisches Mittel zur Immobilisierung und/oder Abtötung niederer Organismen wie Pilze, Bakterien und/oder Parasiten, das zumindest ein hydrolytisches Enzym und/oder ein Enzymgemisch und eine Träger-substanz enthält. Das Mittel findet Verwendung bei der Behandlung human- und/oder tierpathogener Endo- und/oder Ektoparasiten.

DE 4236064 A 1

Die Erfindung betrifft ein selektiv-toxisches Mittel zur Immobilisierung und/oder Abtötung niederer Organismen sowie die Verwendung eines solchen Mittels in der Human- und/oder Tiermedizin.

Niedere Organismen, wie Pilze, Bakterien und Parasiten bedrohen auf vielfältige Weise die Gesundheit von Mensch und Tier. Nicht zuletzt aufgrund der weltweiten Bevölkerungszunahme, insbesondere in den Ländern der Dritten Welt, und der damit verbundenen Hygieneprobleme, wie der Trinkwasserverschmutzung, der Massentierhaltung, des Pilzbefalls von Lebensmitteln und/oder Nahrungsmitteln oder dgl. sind tödlich verlaufende Infektionskrankheiten, wie die Salmonellose, Cholera, Mykosen und Parasitosen stark ansteigend.

Gefährdet sind vor allem Personen mit erworbener Immunschwäche wie AIDS oder mit einer künstlich herbeigeführten Immunsuppression nach Organtransplantationen, ferner Kleinkinder, ältere Personen, Schwangere sowie an ernährungsbedingten Mangelkrankungen leidende Personen. So sterben allein weltweit pro Jahr ca. 3 Millionen Kinder allein an Durchfallerkrankungen.

Die Bekämpfung mit herkömmlich bekannten Antibiotika, Antimycotica oder dgl. ist insofern als nachteilig und problematisch anzusehen, da aufgrund der Toxizität dieser Mittel nicht nur der Krankheitserreger selbst, sondern auch dessen Wirtsorganismus (der Mensch oder das Tier) geschädigt wird. Wegen ihrer meist fruchtschädigenden Wirkung sind daher die meisten herkömmlichen Fungizide, Antibiotika oder dgl. bei Vorliegen einer Schwangerschaft oder während der Stillzeit nicht einsetzbar.

Ein weiterer erheblicher Nachteil bei der Anwendung herkömmlicher antifektiöser Mittel stellt die zunehmende Resistenz der Krankheitserreger dar. Als Beispiele seien die Bildung von Penicillinase bei Bakterien, die mittlerweile eingetretene Unempfindlichkeit von Krätzmilben gegen Lindan® oder die zunehmende Chloroquin-Resistenz der Malariaerreger genannt.

Aufgabe der Erfindung ist es daher, ein Mittel bereitzustellen, das universell bei der Bekämpfung human- oder tierpathogener Mikroorganismen oder Parasiten einsetzbar ist und das in der Lage ist, im wesentlichen sämtlichen niederen Krankheitserreger zu immobilisieren und/oder abzutöten.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch die Patentansprüche 1 und 4 gelöst. Bevorzugte Weiterbildungen sind den Unteransprüchen zu entnehmen.

Als für die Zwecke der Erfindung geeignete hydrolytische Enzyme haben sich natürliche und/oder künstlich hergestellte Proteasen auf tierischer, pflanzlicher und/oder mikrobieller Basis gezeigt, die aus der Zellmembran oder dem Exoskelett der Mikroorganismen oder Parasiten die Glucosaminbausteine herauslösen bzw. die Zellmembran oder das Exoskelett so stark schädigen, daß die Glucosaminbausteine durch Stickstoffeinlagerung nicht mehr chemisch stabilisiert werden können.

Erfindungsgemäß hat es sich als besonders geeignet gezeigt, daß das Mittel mindestens ein hydrolytisches Enzym und/oder Enzymgemisch und eine mit dem Enzym keine Reaktion eingehende Trägersubstanz enthält. Wegen der im wesentlichen nicht toxischen Wirkung der Trägersubstanz ist das erfindungsgemäße Mittel zur Therapie oder auch Prävention mikrobieller und/oder parasitärer Krankheiten bei Mensch und Tier einsetzbar, wobei wegen der fehlenden schädlichen Nebenwirkungen für Mensch oder Tier dieses Mittel auch wäh-

rend der Schwangerschaft und/oder der Stillzeit eingesetzt werden kann. Einen weiteren Vorteil des erfindungsgemäßen Mittels stellt die nicht in Erscheinung tretende Resistenz der niederen Krankheitserreger gegen diese Mittel dar.

Als für die Zwecke der Erfindung geeignet hat es sich gezeigt, daß das Enzym und/oder Enzymgemisch in von 0,1 bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, in dem Mittel enthalten ist. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung enthält das Mittel von 0,25 bis 10 Gew.-%, insbesondere von 0,5 bis 8 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht, zumindest eines Enzyms und/oder Enzymgemisches. Damit ist es möglich, die Zellmembran oder das Exoskelett von Pilzen, Bakterien, Insekten oder dgl., das im wesentlichen aus Chitin bzw. chitinähnlichen Substanzen besteht, die oder das wegen des Vorhandenseins von N-Acetylglucosamin als wesentlichem Strukturelement chemisch im wesentlichen gleichartig aufgebaut ist, so stark zu schädigen oder zu beeinflussen, daß eine Weiterentwicklung der Erreger verhindert wird oder es sogar zur Abtötung der mit dem erfindungsgemäßen Mittel behandelten Organismen kommt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß das chitinähnliche Gewebe der vorstehend genannten niederen Organismen durch das erfindungsgemäße Mittel oder von Proteasen, wie sie beispielsweise im Pankreas von Vertebraten gebildet und zur Eiweißspaltung in den Dünndarm sezerniert werden können, dann aufgespalten wird, wenn es sich um im Aufbau begriffenes, noch ungehärtetes Chitin handelt. Damit ist es nun möglich, vor der Stickstoffeinlagerung aus N-Acetylglucosamin aufgebaute chemische Strukturen durch Proteasen angreifbar zu machen.

Da bei sämtlichen niederen Organismen, wie Pilzen, Bakterien, Mykobakterien, Insekten oder dgl., N-Acetylglucosamin ein wesentliches Strukturelement der Zellmembran bzw. des Exoskeletts darstellt, zeigt sich, daß der Einsatz von galenisch entsprechend zubereiteten Protease-Präparaten ein universell anwendbares Prinzip bei der Behandlung wie auch bei der Prävention infektiöser oder parasitärer Erkrankungen bei Mensch und Tier ist.

Als für die Zwecke der Erfindung geeignete Trägersubstanzen haben sich dabei im wesentlichen jede physiologisch für Mensch und Tier unbedenkliche, handelsüblich erhältliche Trägersubstanz gezeigt.

Für das in Form pharmazeutischer Zubereitungen verabreichbare erfindungsgemäße Mittel geeignete Trägersubstanzen haben sich eine und/oder mehrere pharmazeutisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägersubstanzen gezeigt, wie 0,9%ige physiologische Kochsalzlösung, 1- bis 5%ige Glucoselösung, Mannit, Lactose, Kartoffelstärke, Carboxymethylcellulose, Natrium, Talcum, Magnesiumstearat, Glycerin, Lanolin, Stearin, Natriumlaurylsulfat und Nipagin. Gegebenenfalls können den so hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen auch noch weitere therapeutische Wirkstoffe oder Adjuvantien zugesetzt werden.

Diese Formulierungen schließen alle diejenigen Formulierungen ein, die für eine parenterale oder perorale, wie Tabletten, Kapseln oder Tropfen, oder für eine äußere Anwendung, wie Salben, Cremes, Gelees, oder Suppositarien geeignet sind.

Eine Schädigung höherer Organismen, also von Wirbeltieren wie auch des Menschen, ist beim therapeutischen oder präventiven Einsatz von den erfindungsgemäßen Proteasepräparaten aus folgenden Gründen

nicht zu erwarten:

Im Gegensatz zu niederen Organismen besteht die Zellmembran von Vertebraten nicht aus N-Acetylglucosamin, sondern aus einer Doppelschicht aus Phospholipiden und Cholesterin, in welcher die Membranproteine schützend eingebettet sind. Die wenigen Proteinstrukturen, die aus dieser Lipidkapselung herausragen, können sich zum einen rasch regenerieren, so z. B. Rezeptoren im Rahmen der sog. Supersensitisation, zum anderen sind sie durch körpereigene Proteasen-Inhibitoren vor der Zerstörung durch Proteasen hinreichend geschützt.

Lediglich bei einem selten vorkommenden anlagebedingten Mangel an Protease-Inhibitoren, z. B. einem Mangel an Anti-Chymotrysin, kommt es beim Menschen unbehandelt bereits in der Jugend zur Entstehung eines obstruktiven Lungenemphysems als Folge der Eiweißselbstverdauung, die unbehandelt rasch tödlich verläuft.

Normalerweise ist jedoch die Proteasenresistenz der Zellmembran von Vertebraten ungleich höher als jene von Bakterien, Pilzen, Mykobakterien oder dgl. Zwar produzieren auch niedere Organismen eiweißspaltende Proteasen, jedoch darf deren Konzentration im Bereich der Zellmembran keinesfalls so hoch werden, daß Glucosaminverbände rascher depolymerisiert werden, als sie von Seiten der Zellen wieder aufgebaut werden können.

Aus diesem Grund ist es klar, daß durch das erfindungsgemäße Mittel die Proteasenaktivität zusätzlich zu der im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit von Vertebraten vorliegenden Proteasenaktivität das Wachstum und die Vermehrung niederer Organismen so weit gehemmt wird, daß diese durch Antikörper, Killerzellen und Phagozyten eliminiert werden können, während körpereigene Zellen nicht geschädigt werden.

Im inneren von Phagozyten oder auch im oberen Dünndarm wird dabei die körpereigene Proteasenkonzentration so hoch, daß Mikroorganismen nicht nur im Wachstum gehemmt, sondern vielmehr abgetötet werden.

Dies erklärt — unabhängig vom Einsatz des erfindungsgemäßen Mittels — die Tatsache, daß der obere Dünndarm bei gesunden Erwachsenen keine mikrobielle Besiedelung aufweist. Eine solche Besiedelung findet sich erst in den weiter distal gelegenen Bereichen des Dünndarms und zwar kontinuierlich in Richtung Colon hin zunehmend. Diese Besonderheit dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Konzentration der Pankreasproteasen aufgrund deren Vermischung mit dem Darminhalt bei der Dünndarmpassage mehr und mehr abnimmt, so daß schließlich im unteren Dünndarm und insbesondere auch im Colon Mikroorganismen überleben bzw. sich vermehren können.

Als für die Zwecke der Erfindung besonders geeignet gezeigt haben sich als Enzym und/oder Enzymgemische Bromelain (eine Sammelbezeichnung für 4 Proteasen aus *Ananas comosus*) sowie Mischungen aus Pankreatin, Papain, Bromelain, Amylase, Trypsin und/oder Chymotrypsin. Erfindungsgemäß werden Mittel bevorzugt, in denen Bromelain allein oder in Kombination mit zumindest einem der vorstehenden Enzyme in von 0,6 bis 1,0 Gew.-% enthalten ist.

Mit dem erfindungsgemäßen Mittel lassen sich dabei folgende Vorteile erzielen:

1. Tierische, pflanzliche, mikrobielle oder künstlich hergestellte Proteasen sind ausgezeichnet als innerlich zu verabreichende Therapeutika zur Be-

handlung sämtlicher mikrobiell oder parasitär bedingter Darmerkrankungen in der Human- und/oder Veterinärmedizin geeignet. Unabdingbare Voraussetzung dabei ist, daß die Protease in einer geeigneten galenischen Zubereitung vorliegt, wobei erfindungsgemäß handelsüblich erhältliche magensaftresistente, dünndarmlösliche Ummantelungen in Form von Dragees oder Granulaten eingesetzt werden können. Für die Zwecke der Erfindung können dabei ausnahmsweise auch solche Präparate eingesetzt werden, die über eine Sonde in den Dünndarm verabreicht werden.

2. Da intakt in den Dünndarm gelangende Proteasen in einem Anteil von ca. 20% über die Darmwand in das Blut und die interstitielle Flüssigkeit gelangen und hier wichtige Funktionen, wie den zuständigen Abbau denaturierter oder überflüssig gewordener Funktionsproteine, Glycoproteine oder dgl. ausüben, werden durch die innere Verabreichung von Proteasenpräparaten nicht nur Darmstörungen beseitigt, sondern auch ein immun-schwächender, systematischer Proteasenmangel, wobei sich auch mikrobiell verursachte Hauterkrankungen, wie in den meisten Fällen durch Pilze verursachte, verstärkte Schuppenbildung der Kopfhaut zurückbilden.

3. Bei infektiösen oder parasitären Hauterkrankungen, wie der durch Milben verursachten Krätze, kann zusätzlich ein proteasehaltiges Externum in Salbenform angewendet werden. Da Milben nicht wie Vertebraten über Verdauungsdrüsen verfügen, sondern sie bei der Verdauung auf symbiontisch im Darmkanal lebende Pilze angewiesen sind, kann durch enzymatische Abtötung dieser Pilze den Milben die Lebensgrundlage entzogen werden. Bei der lokalen Therapie von Mykosen der Mundhöhle oder des Ösophagus kann daher auf die Verwendung von Lutschdragees zurückgegriffen werden, und bei der Behandlung von Enddarm- oder Vaginalmykosen auf Zäpfchen.

4. Die therapeutische Verwendung von Proteasen kann als frei von schädlichen Nebenwirkungen angesehen werden. In seltenen Fällen auftretende allergische Reaktionen verlaufen erfahrungsgemäß leicht und klingen dann nach Absetzen oder Wechseln des Präparates ab. Kontraindikationen können in seltensten Fällen schwere Blutgerinnungsstörungen sowie schwere Leber- und Nierenerkrankungen sein.

5. Eine fruchtschädigende Wirkung durch Proteasepräparate tritt nicht ein, da auch bei Vorliegen einer Gravidität die digestive und antimikrobielle Funktion der Proteasen im Darmtrakt und in den peripheren Geweben biologisch unverzichtbar sind. Lediglich bei Vorliegen einer hochfieberhaften Erkrankung während der ersten Wochen der Schwangerschaft sollte auf eine hochdosierte Proteasentherapie verzichtet werden, da allein schon das Fieber fruchtschädigend wirken könnte und Proteasen aufgrund der hohen Temperaturen diesen Effekt möglicherweise noch verstärken könnten.

6. Eine Resistenzentwicklung gegen Proteasen ist bei Mikroben und Parasiten bzw. im allgemeinen bei niederen Organismen im Verlauf der Entwicklungsgeschichte bisher nicht eingetreten und daher auch in Zukunft äußerst unwahrscheinlich, da die Zellmembran und das Exoskelett niederer Organis-

men nach wie vor im wesentlichen aus N-Acetylglucosaminverbindungen bestehen, die durch Proteasen vor der Stickstoffeinlagerung ebenso aufspaltbar sind wie Proteine, Glycoproteine oder dgl.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Beispiele erläutert.

#### Herstellung der Ausgangslösungen

##### Lösung 1

40 mg Bromelain (Proteasengemisch aus *Ananas comosus*) werden in 5 ml Wasser gelöst.

##### Lösung 2

100 mg Pankreatin, 60 mg Papain, 45 mg Bromelain, 10 mg Amylase, 24 mg Trypsin und 1 mg Chymotrypsin werden in 5 ml Wasser gelöst.

##### Beispiel 1

Junge, noch im Wachstum begriffene Fruchtkörper des Pilzes *Xerocomos chrysenteron* (Rotfußbröhring) wurden mit Hilfe einer Pipette an den makroskopisch unversehrten Stielen mit der vorstehend beschriebenen Lösung 1 und Lösung 2 sowie zur Kontrolle mit Wasser in Verbindung gebracht.

Während das Wasser sofort aberlerte, hafteten Lösung 1 und Lösung 2 an den Stielen und nahmen dabei die Konsistenz dünnflüssigen Leims bzw. eine gelartige Konsistenz ein.

Abgeerntete Fruchtkörper derselben Pilzart wurden gleichzeitig an der Röhrenfläche mit Lösung 1 und Lösung 2 sowie zur Kontrolle wiederum mit Wasser betropft. Während das Wasser allmählich in die Röhrenöffnungen ohne sichtbare Veränderungen eindrang, bzw. verdunstete, trat an jenen Stellen, an denen ein Tropfen von Lösung 1 oder Lösung 2 anhaftete nach kurzer Zeit, in der Regel nach ca. 15. Minuten, eine Weißfärbung der zuvor gelbgrünen Lamellen ein. Nach ca. 2 Stunden bildete sich an diesen Stellen ein etwa 5 mm tiefer Krater aus, dessen Wände ebenfalls weißlich gefärbt waren und abgeglättet bzw. glänzend erschienen.

Pilzkörper die bereits mehrere Tage alt waren, zeigten keine derartigen Veränderungen, so daß klar ist, daß bereits ausgehärtete Chitinstrukturen keinerlei Veränderungen mehr unterworfen sind.

##### Beispiel 2

Jeweils 300 Mehlwürmer wurden mit Lösung 1, Lösung 2 oder zur Kontrolle mit Wasser besprüht, wobei die Kontrollgruppe nach einer bestimmten Zeit keinerlei Veränderungen zeigte.

Die mit Lösung 1 oder Lösung 2 besprühten Tiere zeigten anfänglich heftig agitierende Bewegungen, um nach wenigen Minuten in eine 5- bis 6stündige anhaltende Bewegungsstarre zu verfallen.

Aus dieser Starre erholten sich jene Tiere allmählich wieder, deren Außenhaut bereits bei Einwirkung von Lösung 1 oder 2 pigmentiert war, während 12 Tiere der ersten mit Lösung 1 besprühten Gruppe und 9 Tiere der mit Lösung 2 besprühten Gruppe, die sich erst kurz vorher gehäutet hatten und daher noch unpigmentiert waren, nicht mehr erholten und starben.

#### Beispiel 3

Eine größere Anzahl von adulten, dunkelbraun pigmentierten Mehlkäfern sowie adulten Stubenfliegen wurden gemäß Beispiel 2 mit Lösung 1 oder 2 besprüht. Die Lösungen hafteten am Chitin-Exoskelett und an den Flügeln der Tiere nicht an, sondern perltten wie Wasser ab.

Im Gegensatz dazu hafteten an der Körperoberfläche solcher Mehlkäfer bzw. Stubenfliegen, die erst kurz vor der Einwirkung der Lösungen 1 oder 2 aus den Puppen geschlüpft und noch unpigmentiert waren, diese Lösungen wie dünnflüssiger Leim an, wobei diese Tiere im wesentlichen nach durchschnittlich 40 Minuten abgetötet wurden.

#### Beispiel 4

In einem flüssigen Standardmedium wurden Hefezellen des Stammes *Candida robusta* bei 37°C zur logarithmischen Wachstumsphase angeregt. Anschließend wurden Proben des flüssigen Nährmediums zu gleichen Teilen mit Lösung 1 oder Lösung 2 vermischt, sowie ein Teil des hefehaltigen Nährmediums zur Kontrolle aufbewahrt.

Durch lichtmikroskopische Beobachtung konnte festgestellt werden, daß bereits nach 5 Minuten beiden mit Proteasen behandelten Hefezellen eine Agglutination der Zellen bzw. eine Zellhaufenbildung bei gleichzeitiger Absonderung einer schleimig-wolkigen Masse eintrat, die sowohl mit als auch ohne Eosin-Färbung erkennbar war.

Bei solchen Zellen, die eine Sprossung aufwiesen, traten bereits nach 10 Minuten Membranrupturen auf, wobei der Inhalt fontänenartig ausgeschleudert wurde. Aus ca. 5% dieser Hefezellen entstanden Riesenzellen. Nach einer Beobachtungszeit von ca. 6 Stunden waren 95% der Hefezellen ruptiert. Lediglich solche Zellen, die keine Sprossung aufwiesen, blieben unverändert, wobei diese mit den Hefezellen der Kontrollgruppe in flüssigem Nährmedium während des gleichen Zeitraums vergleichbar waren.

Eine schrittweise Verdünnung von Lösung 1 oder Lösung 2 und anschließender Vermischung mit der als Kontrolle verbliebenen Nährlösung zeigte, daß bei einer zehnfachen Verdünnung von Lösung 1 und einer hundertfachen Verdünnung von Lösung 2 nur noch vereinzelt Zellrupturen auftraten. Besagte Verdünnungen waren jedoch nicht in der Lage, die Vermehrung von *Candida robusta* deutlich zu verlangsamen, wie densitometrische Untersuchungen beim Vergleich mit Kontrollgruppe zeigten.

#### Beispiel 5

Sporen der Holzpilze *Polyporus squamosus* und *Stereum insignitum* wurden nach Einbringen in Lösung 1 oder Lösung 2 einer lichtmikroskopischen Betrachtung beim Raumtemperatur unterworfen.

Es zeigte sich, daß bereits nach 60 Sekunden die Sporen zu ca. 30% und nach ca. 1 Stunde zu ca. 90% zerstört waren.

Vergleichbare Reaktionen zeigten Bakterien vom Stamm *Escherichia coli* und *Lactobacillus bifidus*.

#### Beispiel 6

20 Regenwürmer und 2 Spulwürmer wurden mit der

Lösung 1 besprüht. Innerhalb einer Zeitspanne von 15 Minuten verlangsamten sich die Kriechbewegungen der mit der Lösung 1 besprühten Tiere immer mehr, wobei anschließend eine Bewegungsstarre von ca. 3 Stunden Dauer eintrat, aus der sich im wesentlichen 5  
sämtliche Tiere innerhalb weiterer 3 Stunden allmählich wieder erholten.

Bei Einsatz des erfindungsgemäß eingesetzten Mittels ist es daher möglich, daß im Darm befindliche Wurmparasiten nicht abgetötet werden müssen, sondern die mehrstündige Immobilisierung ausreicht, um sie mittels der Darmperistaltik auszuscheiden. 10

#### Beispiel 7

Die aus der gemäß Beispiel 4 eingesetzten Hefezellen des Stammes *Candida robusta* oder gemäß Beispiel 5 eingesetzten Bakterien des Stammes *Escherichia coli* verbleibende Lösung 1 und/oder Lösung 2 wurde einer gaschromatographischen Untersuchung unterworfen, wobei sich zeigte, daß im wesentlichen in diesen Lösungen Glucosamin nachweisbar ist, während in der Kontrollgruppe im flüssigen, proteasenfreien Nährmedium kein Glucosaminnachweis geführt werden konnte. 15 20

Dies zeigt, daß mittels der erfindungsgemäß eingesetzten Proteasen, insbesondere der bromelainhaltigen Mittel, Glucosamin dem nicht ausgehärteten Exoskelett entzogen wird und somit zu einem Absterben bzw. zur Zellruptur führt. 25

#### Beispiel 8

14 an Haut- und Nagelmykosen erkrankte Patienten wurden einer Oberflächenbehandlung mit Lösung 2 unterzogen, wobei es in sämtlichen Fällen zu einer vollständigen Restitutio ad integrum kam. Eine vorherige Entfernung der pilzbefallenen Nägel oder dgl. Maßnahmen waren nicht notwendig. 30 35

Es zeigte sich, daß einfache Hautmykosen zwischen den Zehen innerhalb eines Zeitraumes von ca. 2 bis 3 Tagen abheilten und durch Pilze hervorgerufene Hyperkeratosen der Fußsohlen nach ca. 2 bis 3 Wochen. Das allmähliche Nachwachsen von zuvor pilzbefallenen Zehen- oder Fingernägeln erfolgte unauffällig, wobei Deformitäten nicht feststellbar waren. Zwar traten in 40 45  
wenigen Fällen (3) Rezidive auf, die jedoch durch eine einmalige Nachbehandlung mit Lösung 2 rasch behoben werden konnte.

Nebenwirkungen waren nicht feststellbar, jedoch war in Einzelfällen ein leichtes Wundheitsgefühl bzw. Brennen an den behandelten Hautpartien nachweisbar. 50

Die vorstehenden Ergebnisse zeigen, daß durch das erfindungsgemäße Mittel aus Chitin oder chitinähnlichen Substanzen bestehende Zellmembranen oder Exoskelette niederer Organismen durch spezifische Enzyme und/oder Enzymgemische angreifbar, immobilisierbar und/oder abtötbar sind. 55

#### Patentansprüche

1. Selektiv-toxisches Mittel zur Immobilisierung und/oder Abtötung niederer human- und tierpathogener Organismen, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel mindestens ein hydrolytisches Enzym und/oder Enzymgemisch und eine Trägersubstanz 60  
enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Enzym und/oder Enzymgemisch in von 0,1

bis 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Mittels, enthalten ist.

3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Trägersubstanz Wasser oder ein mit dem Enzym und/oder Enzymgemisch keine Reaktion eingehender pharmazeutisch unbedenklicher Träger ist.

4. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung human- und/oder tierpathogener Endo- und/oder Ektoparasiten.

- Leerseite -

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**